

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
3 février 2005 (03.02.2005)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
WO 2005/009450 A2

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> : A61K 35/74

(21) Numéro de la demande internationale : PCT/FR2004/001870

(22) Date de dépôt international : 16 juillet 2004 (16.07.2004)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité : 03/08800 18 juillet 2003 (18.07.2003) FR

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*) : SOCIÉTÉ DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.) [FR/FR]; Société par Actions Simplifiée, 42, rue du Docteur Blanche, F-75016 Paris (FR).

(72) Inventeur; et

(75) Inventeur/Déposant (*pour US seulement*) : CHABRIER DE LASSAUNIERE, Pierre-Etienne [FR/FR]; 134, quai Louis Blériot, F-75016 Paris (FR).

(74) Mandataire : BOURGOUIN, André; IPSEN - S.C.R.A.S., Direction de la Propriété Intellectuelle, 24, rue Erlanger, F-75781 Paris Cedex 16 (FR).

(81) États désignés (*sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (*sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible*) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

WO 2005/009450 A2

(54) Title: USE OF BOTULINUM TOXIN FOR PRODUCING DRUG FOR PREVENTING OR TREATING FINAL PHASE OF LUNG TROUBLES

(54) Titre : UTILISATION DE TOXINE BOTULIQUE POUR PREPARER UN MEDICAMENT DESTINE A PREVENIR OU TRAITER LA DETRESSE PULMONAIRE EN PHASE TERMINALE

(57) Abstract: the invention relates to the use of botulinum toxin for producing a drug for preventing or treating the final phase of lung troubles.

(57) Abrégé : La présente invention a pour objet l'utilisation de toxine botulique pour préparer un médicament destiné à prévenir ou à traiter la détresse pulmonaire en phase terminale.

## Utilisation de toxine botulique pour préparer un médicament destiné à prévenir ou traiter la détresse pulmonaire en phase terminale

La présente invention a pour objet l'utilisation de toxine botulique pour préparer un médicament destiné à prévenir ou à traiter la détresse pulmonaire en phase terminale.

Un certain nombre de patients agonisants est affecté, pendant les quelques jours qui précèdent la mort, par des troubles sonores extrêmement désagréables durant les 5 quelques heures ou quelques jours qui précèdent leur décès. Lesdits troubles sonores, qui consistent généralement en des bruits gênants persistants, sont désignés en anglais par « *death rattle* » ou en français par « râles de l'agonie » ; leur origine est une « détresse pulmonaire en phase terminale » ou une « détresse pulmonaire chez des patients grabataires » ; ils produisent une grande souffrance chez le patient et la 10 détresse chez les proches qui l'entendent aussi. Cette pathologie survient souvent chez des patients au dernier stade d'un cancer, en particulier les patients agonisants ayant une tumeur au cerveau ou un cancer du poumon, ou encore chez des patients atteints de maladies neurodégénératives au stade terminal.

Le traitement actuellement préconisé pour ces patients est l'administration de 15 scopolamine, un composé connu pour ses effets secondaires désagréables.

L'objet de la présente invention est d'offrir une solution alternative beaucoup plus simple et en outre dénuée d'effets secondaires. Par ailleurs, compte tenu du moment où le traitement selon l'invention est administré, une administration isolée sera suffisante pour assurer le traitement.

20 La toxine botulique, en particulier la toxine botulique de type A (Dysport<sup>®</sup> commercialisé par Ipsen ou Botox<sup>®</sup> commercialisé par Allergan), est utilisée depuis les années 80 chez l'homme pour le traitement de maladies / désordres divers et variés. Parmi les maladies / désordres pouvant être traités par la toxine botulique, on peut citer entre autres des désordres musculaires (par exemple le blépharospasme, la spasticité de 25 l'adulte ou de l'enfant ou encore le torticolis), la migraine, la douleur en général, le diabète, l'hyperhidrose (ou transpiration excessive), l'hypersalivation ou même les rides.

Selon l'invention, de la toxine botulique est utilisée pour éliminer les troubles sonores susmentionnés. De préférence, compte tenu de la latence entre l'administration de la

toxine botulique et le début de ses effets, on administrera la toxine de façon préventive à des patients que l'on sait en phase de vie terminale.

L'invention concerne donc l'utilisation de toxine botulique pour préparer un médicament destiné à prévenir ou à traiter la détresse pulmonaire en phase terminale 5 dont les symptômes sont les troubles sonores liés à l'agonie (les « râles de l'agonie » ou « *death rattle* » en anglais).

De préférence, le médicament préparé sera destiné à être administré de façon préventive au patient susceptible d'être atteint détresse pulmonaire en phase terminale et donc de troubles sonores liés à l'agonie ou râles de l'agonie. Ce patient sera en particulier un 10 patient en phase terminale d'un cancer, et notamment un patient atteint d'une tumeur au cerveau ou d'un cancer du poumon ; ce patient pourra également être un patient atteint 15 d'une maladie neurodégénérative au stade terminal.

Alternativement, le médicament préparé sera destiné à être administré pour traiter une détresse pulmonaire en phase terminale et donc des troubles sonores ou râles de l'agonie 15 déjà déclarés chez le patient agonisant.

La toxine botulique utilisée pour la préparation d'un médicament selon l'invention sera choisie parmi les toxines botuliques de type A (incluant A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub> et A<sub>3</sub>), B, C (incluant C<sub>1</sub> et C<sub>2</sub>), D, E, F et G. De préférence, elle sera choisie parmi les toxines botuliques de type 20 A, B et F. Encore plus préférentiellement, elle sera choisie parmi les toxines botuliques de type A et B ; en particulier, il s'agira de la toxine botulique de type A.

Par ailleurs, la toxine botulique utilisée pour la préparation d'un médicament selon l'invention pourra se présenter sous forme d'un complexe comprenant la toxine botulique ou alors sous forme libre (i.e. libre de toute protéine la complexant).

Selon l'invention, le médicament préparé pourra être une poudre lyophilisée 25 comprenant la toxine botulique (auquel cas le médecin reconstituera la solution avec de l'eau ou une solution aqueuse saline avant de l'injecter au patient) ou encore une solution injectable comprenant ladite toxine.

Le médicament préparé selon l'invention est destiné à être injecté soit au niveau de la glande parotide, soit au niveau du muscle *M. veli tensor palatini* du patient subissant 30 une détresse pulmonaire en phase terminale et présentant donc des troubles sonores liés à l'agonie (« râles de l'agonie » ou « *death rattle* » en anglais).

La dose de toxine botulique à prévoir selon la présente invention pour le traitement des troubles sonores mentionnés ci-dessus, varie suivant l'âge et le poids corporel du sujet à

traiter ainsi que l'état de ce dernier, et il en sera décidé en définitive par le médecin ou le vétérinaire traitant. Une telle quantité déterminée par le médecin ou le vétérinaire traitant est appelée ici "quantité thérapeutiquement efficace".

A titre indicatif, pour la toxine botulique de type A, la dose d'administration envisagée 5 pour un médicament selon l'invention est de 20 à 2 000 unités DL<sub>50</sub> de toxine botulique de type A par patient, de préférence de 50' à 1 000' unités DL<sub>50</sub> de toxine botulique de type A par patient et plus préférentiellement de 100 à 500 unités DL<sub>50</sub> de toxine botulique de type A par patient (par exemple environ 200 unités DL<sub>50</sub> de toxine botulique de type A par patient). Pour les toxines botuliques d'autres types, l'homme du 10 métier adaptera la dose nécessaire dans la mesure où il connaît l'activité thérapeutique relative de chacune de ces toxines botuliques par rapport à la toxine botulique de type A. Les unités DL<sub>50</sub> sont couramment utilisées par le praticien utilisant la toxine botulique ; une unité DL<sub>50</sub> de toxine botulique correspondant à la dose de toxine équivalente tuant 50% d'un groupe de 18 à 20 souris femelles Swiss-Webster pesant 15 environ 20 grammes chacune.

Le terme "environ" fait référence à un intervalle autour de la valeur considérée. Tel qu'utilisé dans la présente demande, "environ X" signifie un intervalle de X moins 10% de X à X plus 10% de X, et de préférence un intervalle de X moins 5% de X à X plus 5% de X.

20 A moins qu'ils ne soient définis d'une autre manière, tous les termes techniques et scientifiques utilisés ici ont la même signification que celle couramment comprise par un spécialiste ordinaire du domaine auquel appartient cette invention. De même, toutes les publications, demandes de brevets, tous les brevets et toutes autres références mentionnées ici sont incorporées par référence.

25 Les exemples suivants sont présentés pour illustrer les procédures ci-dessus et ne doivent en aucun cas être considérés comme une limite à la portée de l'invention.

## EXEMPLES

### **EXAMPLE 1**

Un patient d'une soixantaine d'années atteint d'une tumeur incurable au cerveau ayant 30 une espérance de vie de un mois au plus mais non agonisant est soumis à une injection

préventive de 150 unités DL<sub>50</sub> de toxine botulique de type A (Dysport<sup>®</sup> ; fournisseur : Ipsen) dans la glande parotide afin de prévenir l'apparition de troubles sonores liés à l'agonie (« râles de l'agonie » ou « *death rattle* » en anglais).

**EXAMPLE 2**

5    Un patient d'une soixantaine d'années atteint d'une tumeur incurable au cerveau et agonisant souffre de troubles sonores liés à son état (« râles de l'agonie » ou « *death rattle* » en anglais). Il est soumis à une injection de 250 unités DL<sub>50</sub> de toxine botulique de type A (Dysport<sup>®</sup> ; fournisseur : Ipsen) dans la glande parotide afin de faire disparaître lesdits troubles sonores.

**EXAMPLE 3**

10    Un patient d'une soixantaine d'années atteint d'une tumeur incurable au cerveau et agonisant souffre de troubles sonores liés à son état. Après une anesthésie locale (chlorhydrate de tétracaïne), il est soumis à une injection de 250 unités DL<sub>50</sub> de toxine botulique de type A (Dysport<sup>®</sup> ; fournisseur : Ipsen) au niveau du muscle *M. veli tensor palatini* afin de faire disparaître lesdits troubles sonores.

**REVENDICATIONS**

1. Utilisation de toxine botulique pour préparer un médicament destiné à prévenir ou à traiter les râles de l'agonie.
2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle est destinée à prévenir la survenue de râles de l'agonie.
- 5 3. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle est destinée à traiter les râles de l'agonie.
4. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que la toxine botulique utilisée est choisie parmi les toxines botuliques de type A, B, C (incluant C1 et C2), D, E, F et G.
- 10 5. Utilisation selon la revendication 4, caractérisée en ce que la toxine botulique utilisée est choisie parmi les toxines botuliques de type A, B et F.
6. Utilisation selon la revendication 5, caractérisée en ce que la toxine botulique utilisée est choisie parmi les toxines botuliques de type A et B.
- 15 7. Utilisation selon la revendication 6, caractérisée en ce que la toxine botulique utilisée est la toxine botulique de type A.
8. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisée en ce que le médicament préparé comprend une dose de 20 à 2000 unités DL<sub>50</sub> de toxine botulique de type A toxine botulique de type A.
- 20 9. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisée en ce que le médicament préparé est sous forme d'une poudre lyophilisée.
10. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisée en ce que le médicament préparé est sous forme d'une solution liquide prête à être injectée au patient.